

PCT

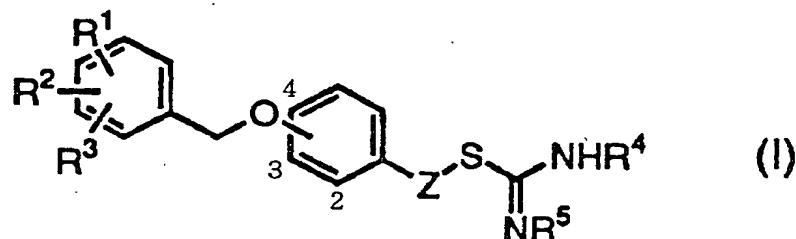
世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



<p>(51) 国際特許分類6 C07C 335/32, C07D 233/42, A61K 31/155, 31/415</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/09306</p> <p>(43) 国際公開日 1997年3月13日(13.03.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02491</p> <p>(22) 国際出願日 1996年9月3日(03.09.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/251775 1995年9月4日(04.09.95)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 鐘紡株式会社(KANEBO, LIMITED)[JP/JP] 〒131 東京都墨田区墨田五丁目17番4号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 堀 学(HORI, Manabu)[JP/JP] 〒534 大阪府大阪市都島区友渚町1丁目6番3-205号 Osaka, (JP) 山本武志(YAMAMOTO, Takeshi)[JP/JP] 〒534 大阪府大阪市都島区友渚町1丁目6番9-205号 Osaka, (JP) 大高 博(OHTAKA, Hiroshi)[JP/JP] 〒536 大阪府大阪市城東区鳴野西2丁目12番24号 Osaka, (JP) 中島史雄(NAKAJIMA, Fumio)[JP/JP] 〒533 大阪府大阪市東淀川区菅原4丁目10番28-916号 Osaka, (JP)</p>	<p>原田研吾(HARADA, Kengo)[JP/JP] 〒534 大阪府大阪市都島区友渚町1丁目6番8-404号 Osaka, (JP) 森田富範(MORITA, Tominori)[JP/JP] 〒630 奈良県奈良市青山2丁目3番地の13 Nara, (JP)</p> <p>(81) 指定国 US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title: NOVEL ISOTHIIOUREA DERIVATIVES</p> <p>(54) 発明の名称 新規なイソチオウレア誘導体</p> <div data-bbox="506 1297 1058 1470" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Isothiourea derivatives represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein R¹, R² and R³ independently represent each hydrogen, halogeno, nitro, lower alkyl or lower alkoxy; R⁴ and R⁵ independently represent each hydrogen, lower alkyl or substituted alkyl, or R⁴ and R⁵ together form -(CH₂)_n-; Z represents -(CH₂)_m- or CH₂O(CH₂)₂-; n is 2 or 3; and m is 1, 2 or 3. The compounds (I) of pharmacologically acceptable salts thereof have an excellent function of inhibiting the Na⁺/Ca²⁺ exchange mechanism.</p>		

(57) 要約

下式 (I)



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基または低級アルコキシ基を表し、 R^4 および R^5 はそれぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基または置換アルキル基を表すか、あるいは R^4 と R^5 は一緒になって $-(CH_2)_n-$ で示される基を表し、 Z は $-(CH_2)_m-$ または $-CH_2O(CH_2)_2-$ で示される基を表す。 n は 2 または 3 を、 m は 1、2 または 3 を表す。)

で示されるイソチオウレア誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

本発明のイソチオウレア誘導体 (I) またはその薬理学的に許容される塩は優れた Na^+ / Ca^{2+} 交換機構阻害作用を有する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

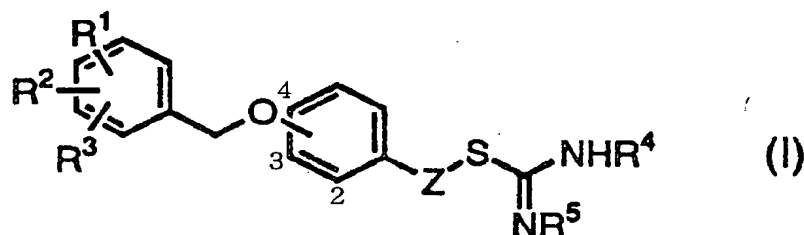
AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バハマ	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GG	グンニグ	MC	モナコ	SI	スロベニア
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドバ共和国	SK	スロバキア
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MK	マケドニア共和国	SZ	スワジランド
CA	カナダ	IE	アイルランド	ML	マリナ	TD	チャド
CC	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	TR	トルコ
CI	コート・ジボワール	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	TT	トリニダード・トバゴ
CM	カメルーン	KR	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	TU	ツバル
CN	中国	KZ	カザフスタン	NO	ノルウェー	UG	ウガンダ
CU	キューバ			NZ	ニュージーランド	US	アメリカ合衆国
CZ	チェコ共和国					UZ	ウズベキスタン
						VN	ベトナム

明 細 書

新規なイソチオウレア誘導体

技術分野

本発明は新規なイソチオウレア誘導体に関する。更に詳しくは $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ 交換機構阻害作用を有する下式 (I)



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基または低級アルコキシ基を表し、 R^4 および R^5 はそれぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基または置換アルキル基を表すか、あるいは R^4 と R^5 は一緒になって $-(\text{CH}_2)_n-$ で示される基を表し、 Z は $-(\text{CH}_2)_m-$ または $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ で示される基を表す。 n は 2 または 3 を、 m は 1、2 または 3 を表す。)

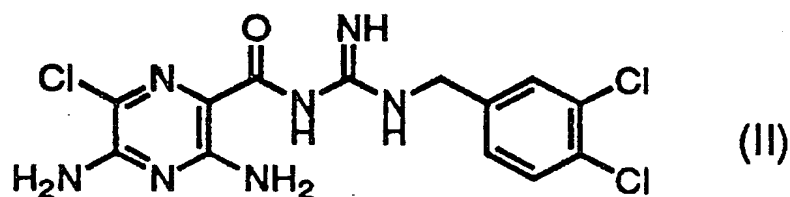
で示されるイソチオウレア誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関する。

背景技術

$\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ 交換機構は、細胞内のナトリウムイオン濃度およびカルシウムイオン濃度の調節を担っているイオン輸送機構のひとつである。例えば心筋が一旦虚血に陥ると、細胞内アシドーシスが惹起され、 Na^+ / H^+ 交換機構の活性化、あるいは Na^+ チャンネルの活性化により細胞内にナトリウムイオンが過剰に流入する。その後、再灌流によって $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ 交換機構が活性化され、過剰に蓄積したナトリウムイオンは細胞外に汲み出され、代わりに細胞内にカルシウムイオンが流入する。カルシウムイオンの過剰蓄積は心機能障害、心筋壊死や不整脈などの原因となることが知られている [Circulation Research 65, 1045-1056 (1989)、Journal of Cardiovascular Pharmacology, 23, 72-78 (1994)]。従って、 $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ 交換機構を阻害する化合物は、心筋などの虚血・再灌流に起

因するカルシウムイオンの過剰蓄積により誘発される種々の障害に対する医薬として使用することができる。

$\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ 交換機構阻害作用を有する化合物としては下式 (I I) で示されるジクロロベンザミルなどのアミロライド誘導体 [Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 181, 3238-3242 (1984)] が知られている。



しかし、 $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ 交換機構阻害作用を有するイソチオウレア誘導体については、知られていない。

発明の開示

本発明者等は、 $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ 交換機構阻害作用を有する新規な化合物を提供することを目的として種々検討を加えた。

本発明者らは検討を重ねた結果、前記式 (I) で示される新規なイソチオウレア誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩が優れた $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ 交換機構阻害作用を有することを見だし、本発明を完成させた。

発明を実施するための最良の形態

前記式 (I) において、 R^1 、 R^2 および R^3 のハロゲン原子としては、例えば塩素原子、臭素原子などが、低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基などが、低級アルコキシ基としては例えばメトキシ基、エトキシ基などが挙げられ、 R^4 および R^5 の低級アルキル基または置換アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、ヒドロキシエチル基などが挙げられる。

本発明の化合物 (I) の具体例としては、N, N' - ジエチル - S - [4 - (4 - クロロベンジルオキシ) ベンジル] イソチオウレア、S - [2 - [4 - (4 - クロロベンジルオキシ) フェニル] エチル] イソチオウレア、2 - [2 - [4 - (4 - クロロベンジルオキシ) フェニル] エチル] チオ - 4, 5 - ジヒドロイミ

ダゾール、S-[2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)イソチオウレア、N,N'-ジエチル-S-[2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア、S-[2-[4-(4-メチルベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア、S-[2-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア、S-[2-[4-(4-ニトロベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア、S-[2-[4-(3-ニトロベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア、S-[2-[4-(2-クロロ-4-ニトロベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア、N-エチル-S-[2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア、2-[2-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]チオ-4,5-ジヒドロイミダゾール、2-[2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)ベンジルオキシ]エチル]チオ-4,5-ジヒドロイミダゾール、2-[2-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]チオ-4,5-ジヒドロイミダゾール、N,N'-ジエチル-S-[2-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア、S-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]イソチオウレア、S-[2-[4-(2,3,6-トリクロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア、S-[2-[4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア、2-[2-[2-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]チオ-4,5-ジヒドロイミダゾール、2-[2-[3-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]チオ-4,5-ジヒドロイミダゾールなどが挙げられる。

本発明の化合物(I)の薬理的に許容される塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸などの無機酸との塩、または例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩を挙げることができる。

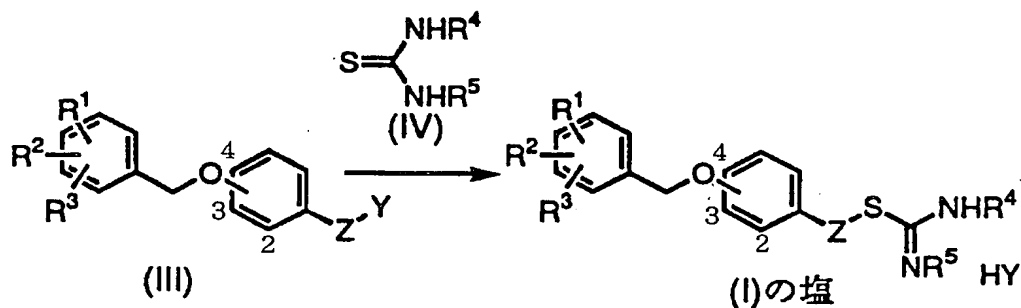
本発明の化合物のうち前記式(I)において、置換ベンジルオキシ基が4位であり、 R^1 、 R^2 および R^3 がそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはニトロ基であり、 R^4 および R^5 がともに水素原子であるか、また

は R^4 と R^5 が一緒になって $-(CH_2)_2-$ で示される基であり、Zが $-(CH_2)_2-$ または $-CH_2O(CH_2)_2-$ で示される基であるイソチオウレア誘導体またはその薬理学的に許容される塩が好ましい化合物として挙げられる。

本発明の好ましい化合物としては、S-[2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア、2-[2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]チオ-4,5-ジヒドロイミダゾール、S-[2-[4-(4-メチルベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア、S-[2-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア、S-[2-[4-(4-ニトロベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア、S-[2-[4-(3-ニトロベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア、S-[2-[4-(2-クロロ-4-ニトロベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア、2-[2-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]チオ-4,5-ジヒドロイミダゾール、2-[2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)ベンジルオキシ]エチル]チオ-4,5-ジヒドロイミダゾール、2-[2-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]チオ-4,5-ジヒドロイミダゾール、S-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]イソチオウレア、S-[2-[4-(2,3,6-トリクロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレアなどが挙げられる。

また、本発明の化合物のうち2-[2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]チオ-4,5-ジヒドロイミダゾール、S-[2-[4-(4-ニトロベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレアおよびそれらの薬理学的に許容される塩、例えば塩酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などが特に好ましい化合物として挙げられる。

本発明の化合物(I)およびその薬理学的に許容される塩は、例えば以下に示す方法により製造することができる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Z は前記に同じである。 Y はハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基またはアリールスルホニルオキシ基を表す。)

即ち、化合物 (I) の薬理的に許容される塩は、化合物 (III) と化合物 (IV) を反応させることにより製造することができる。この反応は、不活性有機溶媒中、化合物 (III) と約当量の化合物 (IV) とを室温から溶媒の沸点温度条件下で、1～24時間反応させることにより実施することができる。

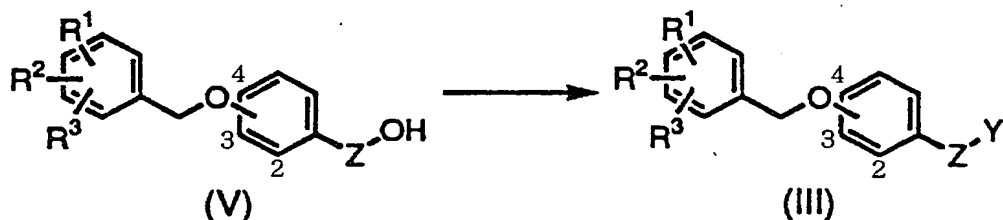
上記不活性有機溶媒としては、メタノール、エタノール、ジオキサン、アセトニトリルなどが、またはそれらを適宜混合した混合溶媒が挙げられる。

本発明の化合物 (I) は、上記製造方法によって得られる化合物 (I) の薬理的に許容される塩に、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基水溶液を常法にしたがって作用させることにより製造することができる。

なお、本発明の化合物 (I) は、塩基存在下で上記反応を行い製造することもできる。

また、本発明の化合物 (I) の薬理的に許容される塩は、本発明化合物 (I) と有機または無機の酸とを用いて常法にしたがって製造することもできる。

上記製造方法の原料として用いられる化合物 (III) は、以下の方法により製造することができる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y 、 Z は前記に同じである。)

即ち、化合物 (III) は、特開昭 50-148357 号などに記載の方法に準じて、置換ベンジルハライドとヒドロキシルアルキルフェノールなどとの反応により製造される化合物 (V) を、ハロゲン化、アルキルスルホニルエステル化またはアリールスルホニルエステル化することにより、またはエチレンクロロヒドリンとの脱水反応を行うことにより製造することができる。

本発明の化合物 (I) およびその薬理的に許容される塩は、優れた Na^+ / Ca^{2+} 交換機構阻害作用を示し、心筋虚血時のカルシウムイオンの過剰蓄積により誘発される障害、例えば心機能障害、心筋壊死や不整脈などに対する医薬として使用することができる。

本発明の化合物 (I) およびその薬理的に許容される塩は、以下の試験例に示すとおり優れた Na^+ / Ca^{2+} 交換機構阻害作用を示し、該作用に基づくものと考えられる再灌流不整脈抑制作用および心筋梗塞巣に対する縮小作用を示す。従って、本発明の化合物 (I) およびその薬理的に許容される塩は、心筋虚血時のカルシウムイオンの過剰蓄積により誘発される障害、例えば心機能障害、心筋梗塞や不整脈の治療および予防に有効である。

以下、本発明化合物の作用効果を試験例を挙げて説明する。

試験例 1

Na^+ / Ca^{2+} 交換機構阻害作用：

Na^+ / Ca^{2+} 交換機構阻害作用は、新鮮イヌ心筋より調製したイヌ心筋小胞膜を用い、リーベス (Reeves) らの方法 [Journal of Biological Chemistry, 258, 3178-3182 (1983)] に準じて測定した。

1) 供試化合物

実施例2、3、6、7、8、9、10、12、13、14の化合物（本発明化合物）

ジクロロベンザミル（対照化合物）

2) 試験方法

心筋小胞膜標本にナトリウムイオンを負荷するため、緩衝液 [160 mM塩化ナトリウム、20 mM 3-N-モルホリノプロパンスルホン酸 (pH 7.4)] 中で37°C、30分間インキュベーションした。次に、膜標本を反応溶液 [160 mM塩化カリウム、20 μ M $^{45}\text{CaCl}_2$ 、0.4 μ Mバリノマイシン、20 mM 3-N-モルホリノプロパンスルホン酸 (pH 7.4)] 中で37°C、2秒間インキュベーションした後、ガラスフィルターを用いて濾過した。ガラスフィルターに捕捉された小胞膜中の ^{45}Ca の放射活性を測定した [内部ナトリウムイオン濃度依存性カルシウムイオン流入量 (A)]。また、反応液中の塩化カリウムを塩化ナトリウムに置換して、同様に放射活性を測定した [内部ナトリウムイオン濃度非依存性カルシウムイオン流入量 (B)]。

また、薬物非処置群も同様に測定して、内部ナトリウムイオン濃度依存性カルシウムイオン流入量をC、内部ナトリウムイオン濃度非依存性カルシウムイオン流入量をDとし、供試化合物の各濃度における $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ 交換機構阻害率 (%) を下式により算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = [1 - (A - B) / (C - D)] \times 100$$

次いで、供試化合物によって $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ 交換機構阻害率が50%となる濃度 (IC₅₀) を回帰式より求めた。

3) 試験結果

結果を表1に示した。

表 1	
供試化合物	IC ₅₀ (μ M)
実施例 2 の化合物	8.4
実施例 3 の化合物	10
実施例 6 の化合物	8.0
実施例 7 の化合物	4.9
実施例 8 の化合物	5.9
実施例 9 の化合物	11
実施例 10 の化合物	16
実施例 12 の化合物	11
実施例 13 の化合物	6.1
実施例 14 の化合物	12
ジクロロベンザミル	21

試験例 2

再灌流不整脈に対する抑制作用：

再灌流不整脈に対する抑制作用は、タグリアビーニ (Tagliavini) らの方法 [European Journal of Pharmacology, 194, 7-10 (1991)] に準じ、ラット急性心筋梗塞モデルを用いて検討した。

1) 供試化合物

実施例 3 の化合物 (本発明化合物)

2) 試験方法

Sprague-Dawley系雄性ラット (体重：360～420 g) をペントバルビタールナトリウム (50 mg/kg) の腹腔内投与により麻酔した。麻酔下に、該ラットの気管内にカニューレを挿入し、人工呼吸器に接続した。心電図 (第 I I 誘導) は四肢に刺した電極から誘導し、生体電気用アンプを介して測定し、体温は 37

℃に維持した。該ラットを左第五肋間で開胸し、心のう膜を切開して心臓を露出した。次いで供試化合物を15% (v/v) ポリエチレングリコール400、15% (v/v) エタノール、70% (v/v) 生理食塩液の混合溶媒に溶解して大腿静脈内に投与した。薬物投与10分後に、左冠動脈の起始部を閉塞した。5分間閉塞後、再灌流を10分間行ない、再灌流後の心室細動の持続時間 (s) (平均値±標準誤差、n = 6) を心電図から計測した。心室細動の判定はThe Lambeth Conventionのガイドライン[Cardiovascular Research、22、447-455(1988)]に準じて行った。

また、対照として、15% (v/v) ポリエチレングリコール400、15% (v/v) エタノール、70% (v/v) 生理食塩液の混合溶媒のみを投与したときの心室細動の持続時間 (s) を上記と同様にして計測した。

3) 試験結果

結果を表2に示した。

表2		
供試化合物	投与量 (mg/kg)	心室細動持続時間 (s)
対照	—	104.3 ± 29.9
実施例3の化合物	0.1 1	115.2 ± 36.7 0.0

試験例3

心筋梗塞巣に対する縮小作用：

心筋梗塞巣に対する縮小作用は、ペティー(Petty)らの方法[European Journal of Pharmacology、192、383-388(1991)]に準じ、ラット急性心筋梗塞モデルを用いて検討した。

1) 供試化合物

実施例3の化合物 (本発明化合物)

2) 試験方法

Sprague-Dawley系雄性ラット（体重：360～430 g）をペントバルビタールナトリウム（50 mg/kg）の腹腔内投与により麻酔した。麻酔下に、該ラットの気管内にカニユーレを挿入し、人工呼吸器に接続した後、体温は37℃に維持した。該ラットを左第五肋間で開胸し、心のう膜を切開して心臓を露出した。次いで供試化合物を15%（v/v）ポリエチレングリコール400、15%（v/v）エタノール、70%（v/v）生理食塩液の混合溶媒に溶解して大腿静脈内に投与した。薬物投与10分後に、左冠動脈の起始部を閉塞した。30分間閉塞した後に再灌流を行なった。再灌流2時間後に心臓を取り出し、左冠動脈の起始部を結紮した。大動脈内にカニユーレを挿入し、シリンジポンプを用いて0.025%エバンスブルー溶液を灌流した後に、虚血部（エバンスブルー非染色部）と非虚血部（エバンスブルー染色部）とに分けた。虚血部（虚血領域）を0.1%トリフェニルテトラゾリウムクロリド（TTC）溶液中37℃で30分間インキュベーションした後、TTC染色部および非染色部（梗塞領域）に分け、それぞれの湿重量を測定し、梗塞領域（TTC非染色部湿重量）／虚血領域（エバンスブルー非染色部湿重量）を求め、百分率（平均値±標準誤差、n=3）で表示した。

また、対照として、15%（v/v）ポリエチレングリコール400、15%（v/v）エタノール、70%（v/v）生理食塩液の混合溶媒のみを投与したときの梗塞領域／虚血領域を求め、上記と同様に百分率で表示した。

3) 試験結果

結果を表3に示した。

表3		
供試化合物	投与量 (mg/kg)	梗塞領域／虚血領域 (%)
対照	—	54.9 ± 5.8
実施例3の 化合物	0.1	52.3 ± 8.8
	1	27.6 ± 4.1

次に実施例および参考例を挙げて、本発明を更に具体的に説明する。

実施例 1

N, N' - ジエチル - S - [4 - (4 - クロロベンジルオキシ) ベンジル] イソチオウレア・塩酸塩 [式 (I) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が 4 - (4 - クロロベンジルオキシ) 基、 R^4 、 R^5 がエチル基、Z が $-CH_2-$ である化合物の塩酸塩] :

4 - (4 - クロロベンジルオキシ) ベンジルクロライド (参考例 1 参照) (0. 7 5 g)、N, N' - ジエチルチオウレア (0. 3 7 g)、エタノール (1 0 m l) の混合物を 1 時間還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣に酢酸エチルを加え結晶化させた。生成した結晶を濾取し、アセトニトリルより再結晶して表題化合物 (0. 4 4 g) を得た。

融点 : 1 4 3 ~ 1 4 4 °C

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1. 02-1. 12 (6H, m), 3. 23-3. 37 (4H, m), 4. 52 (2H, s), 5. 09 (2H, s), 6. 98 (2H, d, J=9Hz), 7. 33 (2H, d, J=9Hz), 7. 44 (4H, s), 9. 41 (2H, br).

元素分析値 ($C_{19}H_{23}ClN_2OS \cdot HCl$ として) :

計算値 (%) C, 5 7. 1 4 ; H, 6. 0 6 ; N, 7. 0 1

実測値 (%) C, 5 7. 0 4 ; H, 5. 9 9 ; N, 7. 0 6

実施例 2

S - [2 - [4 - (4 - クロロベンジルオキシ) フェニル] エチル] イソチオウレア・メタンスルホン酸塩 [式 (I) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が 4 - (4 - クロロベンジルオキシ) 基、 R^4 、 R^5 が水素原子、Z が $-(CH_2)_2-$ である化合物のメタンスルホン酸塩] :

メタンスルホン酸 2 - [4 - (4 - クロロベンジルオキシ) フェニル] エチルエステル (参考例 2 参照) (0. 9 0 g)、チオウレア (0. 2 2 g)、エタノール (1 0 m l) の混合物を 1 晩還流した。溶媒を減圧下留去し、得られた結晶をアセトニトリルで洗浄した後、メタノールより再結晶して表題化合物 (0. 5 0 g) を得た。

融点 : 1 8 8 ~ 1 9 0 °C

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2. 32 (3H, s), 2. 85 (2H, t, J=7Hz), 3. 37 (2H, t, J=7Hz), 5. 07 (2H, s), 6. 94 (2H, d, J=9Hz), 7. 19 (2H, d, J=9Hz), 7. 44 (4H, s), 8. 99 (4H, br).

元素分析値 ($C_{16}H_{17}ClN_2OS \cdot CH_3SO_3H$ として) :

計算値 (%) C, 48.97; H, 5.08; N, 6.72

実測値 (%) C, 49.14; H, 5.02; N, 6.64

実施例 3

2-[2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]チオ-4,5-ジヒドロイミダゾール・メタンスルホン酸塩 [式 (I) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が 4-(4-クロロベンジルオキシ)基、 R^4 と R^5 が一緒になって $-(CH_2)_2-$ 、Z が $-(CH_2)_2-$ である化合物のメタンスルホン酸塩] :

メタンスルホン酸 2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチルエステル (参考例 2 参照) (2.20 g)、エチレンチオウレア (0.60 g)、エタノール (20 ml) の混合物を 1 晩還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣にジエチルエーテルを加え結晶化させた。生成した結晶を濾取し、酢酸エチル-アセトニトリルより再結晶して表題化合物 (0.70 g) を得た。

融点: 114~116°C

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.31 (3H, s), 2.88 (2H, t, $J=7Hz$), 3.41 (2H, t, $J=7Hz$), 3.82 (4H, s), 5.08 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J=9Hz$), 7.20 (2H, d, $J=9Hz$), 7.44 (4H, s), 10.07 (2H, br).

元素分析値 ($C_{18}H_{19}ClN_2OS \cdot CH_3SO_3H$ として) :

計算値 (%) C, 51.52; H, 5.23; N, 6.32

実測値 (%) C, 51.49; H, 5.14; N, 6.39

実施例 4

S-[2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)イソチオウレア・メタンスルホン酸塩 [式 (I) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が 4-(4-クロロベンジルオキシ)基、 R^4 が 2-ヒドロキシエチル基、 R^5 が水素原子、Z が $-(CH_2)_2-$ である化合物のメタンスルホン酸塩] :

メタンスルホン酸 2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチルエステル (参考例 2 参照) (1.19 g)、N-(2-ヒドロキシエチル)チオウレア (0.42 g)、エタノール (3.5 ml) の混合物を 3 時間還流した。

溶媒を減圧下留去し、残渣にジエチルエーテル-酢酸エチル-エタノールを加え結晶化させた。生成した結晶を濾取し、アセトニトリルより再結晶して表題化合物 (0.27 g) を得た。

融点: 100~101°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.31 (3H, s), 2.85 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.31-3.39 (4H, m), 3.49-3.60 (2H, m), 5.05 (1H, br), 5.07 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.44 (4H, s), 9.01 (1H, br), 9.17 (1H, br), 9.52 (1H, br).

元素分析値 ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として) :

計算値 (%) C, 48.55; H, 5.58; N, 5.96

実測値 (%) C, 48.83; H, 5.40; N, 5.93

実施例 5

N, N'-ジエチル-S-[2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア・p-トルエンスルホン酸塩 [式 (I) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が 4-(4-クロロベンジルオキシ)基、 R^4 、 R^5 がエチル基、Z が $-(\text{CH}_2)_2-$ である化合物の p-トルエンスルホン酸塩] :

p-トルエンスルホン酸 2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチルエステル (参考例 3 参照) (1.00 g)、N, N'-ジエチルチオウレア (0.30 g)、エタノール (10 ml) の混合物を 1 晩還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣にジエチルエーテルを加え結晶化させた。生成した結晶を濾取し、酢酸エチル-アセトニトリルより再結晶して表題化合物 (0.60 g) を得た。

融点: 118~120°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.13 (6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.85 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.22-3.39 (4H, m), 3.44 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.08 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.44 (4H, s), 7.47 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.93 (1H, br), 9.07 (1H, br).

元素分析値 [$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{OS} \cdot \text{p-CH}_3(\text{C}_6\text{H}_4)\text{SO}_3\text{H}$ として] :

計算値 (%) C, 59.05; H, 6.06; N, 5.10

実測値 (%) C, 58.87; H, 5.98; N, 5.11

実施例6

S-[2-[4-(4-メチルベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア・メタンスルホン酸塩 [式(I)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が4-(4-メチルベンジルオキシ)基、 R^4 、 R^5 が水素原子、Zが $-(CH_2)_2-$ である化合物のメタンスルホン酸塩] :

メタンスルホン酸2-[4-(4-メチルベンジルオキシ)フェニル]エチルエステル(参考例4参照)(1.43g)、チオウレア(0.34g)、エタノール(4.4ml)の混合物を1晩還流した。生成した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後、酢酸エチル-メタノールより再結晶して表題化合物(0.70g)を得た。

融点: 196~198°C

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.29(3H, s), 2.32(3H, s), 2.84(2H, t, J=7Hz), 3.36(2H, t, J=7Hz), 5.02(2H, s), 6.93(2H, d, J=9Hz), 7.18(4H, d, J=9Hz), 7.31(2H, d, J=9Hz), 8.98(4H, br).

元素分析値(C₁₇H₂₀N₂OS·CH₃SO₃Hとして) :

計算値 (%) C, 54.52; H, 6.10; N, 7.06

実測値 (%) C, 54.75; H, 6.13; N, 7.11

実施例7

S-[2-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア・メタンスルホン酸塩 [式(I)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)基、 R^4 、 R^5 が水素原子、Zが $-(CH_2)_2-$ である化合物のメタンスルホン酸塩] :

メタンスルホン酸2-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル]エチルエステル(参考例5参照)(1.67g)、チオウレア(0.34g)、エタノール(4.4ml)の混合物を1晩還流した。生成した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後、酢酸エチル-メタノールより再結晶して表題化合物(1.10g)を得た。

融点: 177~178°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.33 (3H, s), 2.85 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.37 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.10 (2H, s), 6.95 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.99 (4H, br).

元素分析値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ として) :

計算値 (%) C, 45.23; H, 4.46; N, 6.21

実測値 (%) C, 45.21; H, 4.43; N, 6.27

実施例 8

S-[2-[4-(4-ニトロベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア・メタンスルホン酸塩 [式 (I) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が4-(4-ニトロベンジルオキシ)基、 R^4 、 R^5 が水素原子、Z が-(CH_2) $_2$ -である化合物のメタンスルホン酸塩] :

メタンスルホン酸2-[4-(4-ニトロベンジルオキシ)フェニル]エチルエステル (参考例6参照) (10.00 g)、チオウレア (2.20 g)、エタノール (100 ml) の混合物を2時間還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣の固体をエタノールより再結晶して表題化合物 (8.30 g) を得た。

融点: 175~177°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.35 (3H, s), 2.85 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.37 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.26 (2H, s), 6.97 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.70 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.25 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.99 (4H, br).

元素分析値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ として) :

計算値 (%) C, 47.76; H, 4.95; N, 9.83

実測値 (%) C, 47.54; H, 4.84; N, 9.93

実施例 9

S-[2-[4-(3-ニトロベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア・メタンスルホン酸塩 [式 (I) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が4-(3-ニトロベンジルオキシ)基、 R^4 、 R^5 が水素原子、Z が-(CH_2) $_2$ -である化合物のメタンスルホン酸塩] :

メタンスルホン酸2-[4-(3-ニトロベンジルオキシ)フェニル]エチルエステル (参考例7参照) (3.50 g)、チオウレア (0.76 g)、エタ

ノール (10 ml) の混合物を7時間還流した。酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し、イソプロピルアルコールより再結晶して表題化合物 (2.69 g) を得た。

融点: 163~164°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.34 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.37 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.24 (2H, s), 6.99 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.69 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.90 (1H, dt, $J=8, 1\text{Hz}$), 8.18 (1H, ddd, $J=8, 2, 1\text{Hz}$), 8.29 (1H, t, $J=2\text{Hz}$), 9.01 (4H, br).

元素分析値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ として) :

計算値 (%) C, 47.76; H, 4.95; N, 9.83

実測値 (%) C, 47.71; H, 4.95; N, 9.81

実施例 10

S - [2 - [4 - (2-クロロ-4-ニトロベンジルオキシ) フェニル] エチル] イソチオウレア・メタンスルホン酸塩 [式 (I) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が4 - (2-クロロ-4-ニトロベンジルオキシ) 基、 R^4 、 R^5 が水素原子、Z が - $(\text{CH}_2)_2$ - である化合物のメタンスルホン酸塩] :

メタンスルホン酸 2 - [4 - (2-クロロ-4-ニトロベンジルオキシ) フェニル] エチルエステル (参考例 8 参照) (1.50 g)、チオウレア (0.30 g)、エタノール (10 ml) の混合物を1晩還流した。冷却後析出した結晶を濾取し、エタノール-イソプロピルアルコールより再結晶して表題化合物 (1.07 g) を得た。

融点: 180~182°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.34 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.38 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.26 (2H, s), 7.00 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.25 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 9.01 (4H, br).

元素分析値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ として) :

計算値 (%) C, 44.20; H, 4.36; N, 9.10

実測値 (%) C, 44.37; H, 4.43; N, 9.07

実施例 11

N-エチル-S-[2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア・メタンスルホン酸塩 [式 (I) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が4-(4-クロロベンジルオキシ)基、 R^4 がエチル基、 R^5 が水素原子、Zが $-(CH_2)_2-$ である化合物のメタンスルホン酸塩] :

メタンスルホン酸2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチルエステル (参考例2参照) (1.00g)、エチルチオウレア (0.30g)、エタノール (10ml) の混合物を1晩還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣の固体をアセトニトリルより再結晶して表題化合物 (0.70g) を得た。

融点: 114~116°C

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.12(3H, t, J=7Hz), 2.30(3H, s), 2.84(2H, t, J=7Hz), 3.28(2H, q, J=7Hz), 3.40(2H, t, J=7Hz), 5.07(2H, s), 6.94(2H, d, J=9Hz), 7.18(2H, d, J=9Hz), 7.44(4H, s), 9.10(2H, br), 9.48(1H, br).

元素分析値 ($C_{18}H_{21}ClN_2OS \cdot CH_3SO_3H$ として) :

計算値 (%) C, 51.28; H, 5.66; N, 6.30

実測値 (%) C, 51.36; H, 5.60; N, 6.26

実施例12

2-[2-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]チオ-4,5-ジヒドロイミダゾール・メタンスルホン酸塩 [式 (I) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)基、 R^4 と R^5 が一緒になって $-(CH_2)_2-$ 、Zが $-(CH_2)_2-$ である化合物のメタンスルホン酸塩] :

メタンスルホン酸2-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル]エチルエステル (参考例9参照) (2.00g)、エチレンチオウレア (0.65g)、エタノール (20ml) の混合物を2時間還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣にアセトニトリルを加え結晶化させた。生成した結晶を濾取し、アセトニトリル-エタノールより再結晶して表題化合物 (0.80g) を得た。

融点: 177~180°C

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.30(3H, s), 2.90(2H, t, J=7Hz), 3.41(2H, t, J=7Hz), 3.83(4H,

s), 5.11 (2H, s), 6.97 (2H, d, J=8Hz), 7.22 (2H, d, J=8Hz), 7.47 (1H, dd, J=8, 2Hz), 7.60 (1H, d, J=8Hz), 7.67 (1H, d, J=2Hz), 10.06 (2H, br).

元素分析値 ($C_{18}H_{18}Cl_2N_2OS \cdot CH_3SO_3H$ として) :

計算値 (%) C, 47.80; H, 4.64; N, 5.87

実測値 (%) C, 47.70; H, 4.62; N, 5.85

実施例 13

2-[2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)ベンジルオキシ]エチル]チ
オ-4,5-ジヒドロイミダゾール [式 (I) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換
ベンジルオキシ基が4-(4-クロロベンジルオキシ)基、 R^4 と R^5 が一緒
になって $-(CH_2)_2-$ 、Z が $-CH_2O(CH_2)_2-$ である化合物] :

2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)ベンジルオキシ]エチルクロライド
(参考例 10 参照) (1.00 g)、エチレンチオウレア (0.33 g)、エタ
ノール (10 ml) の混合物を 24 時間還流した。更に、ヨウ化カリウム (0.
53 g) を加え、3 日間還流した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホル
ムで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、溶媒を
減圧下留去し、残渣を中圧液体カラムクロマトグラフィー [クロロホルム : メタ
ノール = 10 : 1 (V/V)] で精製後、エタノールより再結晶して表題化合物
(0.28 g) を得た。

融点 : 96~98°C

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.16 (2H, t, J=6Hz), 3.37-3.52 (4H, m), 3.58 (2H, t, J=6Hz), 4.
39 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.58 (1H, br), 6.96 (2H, d, J=9Hz), 7.23 (2H, d, J=9Hz), 7.44
(4H, s).

元素分析値 ($C_{19}H_{21}ClN_2O_2S$ として) :

計算値 (%) C, 60.55; H, 5.62; N, 7.43

実測値 (%) C, 60.50; H, 5.66; N, 7.24

実施例 14

2-[2-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]チ
オ-4,5-ジヒドロイミダゾール・メタンスルホン酸塩 [式 (I) において、
 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が4-(3,4-ジクロロベンジルオキ

シ) 基、 R^4 と R^5 が一緒になって $-(CH_2)_2-$ 、Z が $-(CH_2)_2-$ である化合物のメタンスルホン酸塩] :

メタンスルホン酸 2- [4- (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) フェニル] エチルエステル (参考例 5 参照) (4. 33 g)、エチレンチオウレア (1. 12 g)、エタノール (40 ml) の混合物を 21 時間還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣の結晶をアセトニトリルより再結晶して表題化合物 (3. 37 g) を得た。

融点: 111 ~ 112°C

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.30 (3H, s), 2.89 (2H, t, J=7Hz), 3.41 (2H, t, J=7Hz), 3.82 (4H, s), 5.10 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8Hz), 7.21 (2H, d, J=8Hz), 7.42 (1H, dd, J=8, 2Hz), 7.65 (1H, d, J=8Hz), 7.70 (1H, d, J=2Hz), 10.06 (2H, br).

元素分析値 ($C_{18}H_{18}Cl_2N_2OS \cdot CH_3SO_3H$ として) :

計算値 (%) C, 47.80; H, 4.64; N, 5.87

実測値 (%) C, 47.54; H, 4.63; N, 5.74

実施例 15

N, N'-ジエチル-S-[2-[4-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ) フェニル] エチル] イソチオウレア・メタンスルホン酸塩 [式 (I) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が 4-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ) 基、 R^4 、 R^5 がエチル基、Z が $-(CH_2)_2-$ である化合物のメタンスルホン酸塩] :

メタンスルホン酸 2- [4- (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) フェニル] エチルエステル (参考例 5 参照) (6. 38 g)、N, N'-ジエチルチオウレア (1. 92 g)、エタノール (40 ml) の混合物を 1 晩還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルより再結晶して表題化合物 (5. 00 g) を得た。

融点: 74 ~ 75°C

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.13 (6H, t, J=7Hz), 2.31 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=7Hz), 3.20-3.40 (4H, m), 3.45 (2H, t, J=7Hz), 5.10 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=9Hz), 7.18 (2H, d, J=9Hz), 7.41 (1H, dd, J=8, 2Hz), 7.64 (1H, d, J=8Hz), 7.68 (1H, d, J=2Hz), 8.93 (1H, br), 9.11

(1H, br).

元素分析値 ($C_{20}H_{24}Cl_2N_2OS \cdot CH_3SO_3H$ として) :

計算値 (%) C, 49.70; H, 5.56; N, 5.52

実測値 (%) C, 49.44; H, 5.51; N, 5.41

実施例 16

S-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]イソチオウレア・メタンスルホン酸塩 [式 (I) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が4-ベンジルオキシ基、 R^4 、 R^5 が水素原子、Zが $-(CH_2)_2-$ である化合物のメタンスルホン酸塩] :

メタンスルホン酸2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチルエステル (参考例 11 参照) (1.00 g)、チオウレア (0.25 g)、エタノール (10 ml) の混合物を1晩還流した。溶媒を減圧下留去し、得られた結晶をアセトニトリルで洗浄した後、エタノールより再結晶して表題化合物 (0.50 g) を得た。

融点: 186~188°C

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.31 (3H, s), 2.85 (2H, t, J=7Hz), 3.37 (2H, t, J=7Hz), 5.08 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=9Hz), 7.19 (2H, d, J=9Hz), 7.31-7.45 (5H, m), 8.98 (4H, br).

元素分析値 ($C_{16}H_{18}N_2OS \cdot CH_3SO_3H$ として) :

計算値 (%) C, 53.38; H, 5.80; N, 7.32

実測値 (%) C, 53.28; H, 5.62; N, 7.33

実施例 17

S-[2-[4-(2,3,6-トリクロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア・メタンスルホン酸塩 [式 (I) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が4-(2,3,6-トリクロロベンジルオキシ)基、 R^4 、 R^5 が水素原子、Zが $-(CH_2)_2-$ である化合物のメタンスルホン酸塩] :

メタンスルホン酸2-[4-(2,3,6-トリクロロベンジルオキシ)フェニル]エチルエステル (参考例 12 参照) (2.00 g)、チオウレア (0.37 g)、エタノール (10 ml) の混合物を1晩還流した。溶媒を減圧下留去

し、残渣に酢酸エチルを加え結晶化させた。生成した結晶を濾取し、エタノールより再結晶して表題化合物 (1.50 g) を得た。

融点: 164~166°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.21 (3H, s), 2.88 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.40 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.24 (2H, s), 7.01 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.94 (2H, br), 9.03 (2H, br).

元素分析値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ として):

計算値 (%) C, 42.03; H, 3.94; N, 5.77

実測値 (%) C, 41.92; H, 3.91; N, 5.78

実施例 18

S-[2-[4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル]エチル]イソチオウレア・メタンスルホン酸塩 [式 (I) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が 4-(4-メトキシベンジルオキシ)基、 R^4 、 R^5 が水素原子、Z が $-(\text{CH}_2)_2-$ である化合物のメタンスルホン酸塩]:

メタンスルホン酸 2-[4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル]エチルエステル (参考例 13 参照) (1.50 g)、チオウレア (0.34 g)、エタノール (5 ml) の混合物を 1 晩還流した。生成した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後、イソプロピルアルコールより再結晶して表題化合物 (0.81 g) を得た。

融点: 175~176°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.32 (3H, s), 2.84 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.37 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 4.98 (2H, s), 6.92 (4H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 9.00 (4H, br).

元素分析値 ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ として):

計算値 (%) C, 52.41; H, 5.86; N, 6.79

実測値 (%) C, 52.58; H, 5.91; N, 6.60

実施例 19

2-[2-[2-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]チオ-4,5-ジヒドロイミダゾール・メタンスルホン酸塩 [式 (I) において、 R^1

、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が2-(4-クロロベンジルオキシ)基、 R^4 と R^5 が一緒になって $-(CH_2)_2-$ 、Zが $-(CH_2)_2-$ である化合物のメタンスルホン酸塩] :

メタンスルホン酸2-[2-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチルエステル(参考例14参照)(2.00g)、エチレンチオウレア(0.49g)、エタノール(15ml)の混合物を1晩還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣にジイソプロピルエーテルを加え結晶化させた。生成した結晶を濾取し、アセトニトリルより再結晶して表題化合物(1.34g)を得た。

融点: 111~113°C

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 2.70(3H, s), 3.05(2H, t, J=7Hz), 3.50(2H, t, J=7Hz), 3.68(4H, s), 5.06(2H, s), 6.87-6.95(2H, m), 7.17-7.24(2H, m), 7.39(4H, s), 9.71(2H, br).

元素分析値($C_{18}H_{19}ClN_2OS \cdot CH_3SO_3H$ として):

計算値(%) C, 51.52; H, 5.23; N, 6.32

実測値(%) C, 51.30; H, 5.20; N, 6.30

実施例20

2-[2-[3-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチル]チオ-4,5-ジヒドロイミダゾール・メタンスルホン酸塩[式(I)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が3-(4-クロロベンジルオキシ)基、 R^4 と R^5 が一緒になって $-(CH_2)_2-$ 、Zが $-(CH_2)_2-$ である化合物のメタンスルホン酸塩] :

メタンスルホン酸2-[3-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチルエステル(参考例15参照)(1.75g)、エチレンチオウレア(0.43g)、エタノール(20ml)の混合物を1晩還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣にジイソプロピルエーテルを加え結晶化させた。生成した結晶を濾取し、アセトニトリルより再結晶して表題化合物(0.75g)を得た。

融点: 96~98°C

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 2.74(3H, s), 2.96(2H, t, J=7Hz), 3.54(2H, t, J=7Hz), 3.79(4H, s), 5.03(2H, s), 6.80-6.85(2H, m), 6.90(1H, t, J=2Hz), 7.20(1H, t, J=8Hz), 7.32-7.40(4H, m), 9.92(2H, br).

元素分析値 ($C_{18}H_{19}ClN_2OS \cdot CH_3SO_3H$ として) :

計算値 (%) C, 51.52; H, 5.23; N, 6.32

実測値 (%) C, 51.42; H, 5.21; N, 6.13

参考例 1

4-(4-クロロベンジルオキシ)ベンジルクロライド [式 (III) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が4-(4-クロロベンジルオキシ)基、Zが $-CH_2-$ 、Yが塩素原子である化合物] :

4-(4-クロロベンジルオキシ)ベンジルアルコール[European Journal of Medicinal Chemistry-Chimie Therapeutique、19、205-214(1984)] (3.00 g) と塩化チオニル (3 ml) の混合物を $0^\circ C$ で 1 時間攪拌し、過剰な塩化チオニルを減圧下留去した。残渣にジイソプロピルエーテル-ヘキサンを加え結晶化させた。生成した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物 (1.50 g) を得た。

融点: $72 \sim 74^\circ C$

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 4.57(2H, s), 5.04(2H, s), 6.94(2H, d, $J=9Hz$), 7.32(2H, d, $J=9Hz$), 7.37(4H, s).

元素分析値 ($C_{14}H_{12}Cl_2O$ として) :

計算値 (%) C, 62.94; H, 4.53; N, 0.00

実測値 (%) C, 63.15; H, 4.59; N, 0.09

参考例 2

メタンスルホン酸 2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチルエステル [式 (III) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が4-(4-クロロベンジルオキシ)基、Zが $-(CH_2)_2-$ 、Yがメタンスルホニルオキシ基である化合物] :

4-クロロベンジルクロライドと 2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアルコールから特開昭50-148357に準じる方法により製造された 2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチルアルコール (1.00 g)、メタンスルホニルクロライド (0.48 g)、トリエチルアミン (0.4 ml) と塩化メチレン (10 ml) の混合物を $-10^\circ C$ で 30 分攪拌した。水を加え、ク

クロホルムで抽出した。有機層を水、希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣の固体をジイソプロピルエーテルより再結晶して表題化合物 (0.87 g) を得た。

融点: 97~99°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.86 (3H, s), 3.01 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.39 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.03 (2H, s), 6.92 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.36 (4H, s).

元素分析値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClO}_4\text{S}$ として) :

計算値 (%) C, 56.39; H, 5.03; N, 0.00

実測値 (%) C, 56.60; H, 5.00; N, 0.03

参考例 3

p-トルエンスルホン酸 2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチルエステル [式 (III) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が 4-(4-クロロベンジルオキシ)基、Z が $-(\text{CH}_2)_2-$ 、Y が p-トルエンスルホニルオキシ基である化合物] :

4-クロロベンジルクロライドと 2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアルコールから特開昭 50-148357 に準じる方法により製造された 2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチルアルコール (1.00 g)、p-トルエンスルホニルクロライド (0.73 g)、トリエチルアミン (0.46 g) と塩化メチレン (10 ml) の混合物を 0°C で 1 晩攪拌した。水を加え、クロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を中圧液体カラムクロマトグラフィー [ヘキサン:酢酸エチル=4:1 (V/V)] で精製後、ジイソプロピルエーテルより再結晶して表題化合物 (1.17 g) を得た。

融点: 96~97°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.44 (3H, s), 2.90 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.17 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.01 (2H, s), 6.85 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.04 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.36 (4H, s), 7.71 (2H, d, $J=9\text{Hz}$).

元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClO}_4\text{S}$ として) :

計算値 (%) C, 63.38; H, 5.08; N, 0.00

実測値 (%) C, 63.42; H, 5.08; N, 0.01

参考例 4

メタンスルホン酸 2- [4- (4-メチルベンジルオキシ) フェニル] エチル
エステル [式 (I I I) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が 4-
(4-メチルベンジルオキシ) 基、Z が $-(CH_2)_2-$ 、Y がメタンスルホ
ニルオキシ基である化合物] :

4-メチルベンジルクロライド [東京化成 (株) 社製] と 2- (4-ヒドロキシ
フェニル) エチルアルコール [東京化成 (株) 社製] から特開昭 50-
148357 に準じる方法により製造された 2- [4- (4-メチルベンジルオ
キシ) フェニル] エチルアルコール (1.38 g)、メタンスルホンクロライ
ド (0.72 g)、トリエチルアミン (1.2 ml) と塩化メチレン
(20 ml) の混合物を 0°C で 30 分攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出
した。有機層を水、希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥
後、溶媒を減圧下留去した。残渣の結晶をヘキサンで洗浄して表題化合物 (1.
80 g) を得た。

融点: 79~80°C

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.37 (3H, s), 2.84 (3H, s), 3.00 (2H, t, $J=7Hz$), 4.38 (2H, t, $J=7Hz$), 5.02 (2H, s), 6.93 (2H, d, $J=9Hz$), 7.15 (2H, d, $J=9Hz$), 7.20 (2H, d, $J=8Hz$), 7.32 (2H, d, $J=8Hz$).

元素分析値 ($C_{17}H_{20}O_4$ S として) :

計算値 (%) C, 63.73; H, 6.29; N, 0.00

実測値 (%) C, 63.84; H, 6.41; N, 0.08

参考例 5

メタンスルホン酸 2- [4- (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) フェニル]
エチルエステル [式 (I I I) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ
基が 4- (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) 基、Z が $-(CH_2)_2-$ 、Y が
メタンスルホニルオキシ基である化合物] :

3, 4-ジクロロベンジルクロライド [東京化成 (株) 社製] と 2- (4-ヒ
ドロキシフェニル) エチルアルコール [東京化成 (株) 社製] から特開昭 50-

148357に準じる方法により製造された2-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル]エチルアルコール(1.69g)、メタンスルホンクロライド(0.72g)、トリエチルアミン(1.2ml)と塩化メチレン(20ml)の混合物を0℃で30分攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣の結晶をヘキサンで洗浄して表題化合物(2.06g)を得た。

融点: 83~84℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.87(3H, s), 3.01(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.39(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.01(2H, s), 6.91(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.17(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.26(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.46(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=2\text{Hz}$).

元素分析値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{S}$ として) :

計算値 (%) C, 51.21; H, 4.30; N, 0.00

実測値 (%) C, 51.10; H, 4.40; N, 0.00

参考例6

メタンスルホン酸2-[4-(4-ニトロベンジルオキシ)フェニル]エチルエステル[式(III)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が4-(4-ニトロベンジルオキシ)基、Zが $(\text{CH}_2)_2$ 、Yがメタンスルホンオキシ基である化合物] :

4-ニトロベンジルクロライド[東京化成(株)社製]と2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアルコール[東京化成(株)社製]から特開昭50-148357に準じる方法により製造された2-[4-(4-ニトロベンジルオキシ)フェニル]エチルアルコール(0.75g)、メタンスルホンクロライド(0.38g)、トリエチルアミン(0.41g)とアセトニトリル(10ml)の混合物を0℃で30分攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣の固体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルより再結晶して表題化合物(0.72g)を得た。

融点: 99~100℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.89 (3H, s), 3.02 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.39 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.17 (2H, s), 6.93 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.26 (2H, d, $J=9\text{Hz}$).

元素分析値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ Sとして) :

計算値 (%) C, 54.69; H, 4.88; N, 3.99

実測値 (%) C, 54.70; H, 4.92; N, 3.66

参考例 7

メタンスルホン酸 2- [4- (3-ニトロベンジルオキシ) フェニル] エチルエステル [式 (III) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が 4- (3-ニトロベンジルオキシ) 基、Z が $-(\text{CH}_2)_2-$ 、Y がメタンスルホンルオキシ基である化合物] :

3-ニトロベンジルクロライド [東京化成 (株) 社製] と 2- (4-ヒドロキシフェニル) エチルアルコール [東京化成 (株) 社製] から特開昭 50-148357 に準じる方法により製造された 2- [4- (3-ニトロベンジルオキシ) フェニル] エチルアルコール (0.75 g)、メタンスルホンルクロライド (0.38 g)、トリエチルアミン (0.41 g) とアセトニトリル (20 ml) の混合物を 0°C で 30 分攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を中圧液体カラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製して表題化合物 (0.85 g) を得た。

融点: $65\sim 67^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.88 (3H, s), 3.02 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.39 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.16 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.58 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.32 (1H, s).

元素分析値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ Sとして) :

計算値 (%) C, 54.69; H, 4.88; N, 3.99

実測値 (%) C, 54.83; H, 4.92; N, 3.67

参考例 8

メタンスルホン酸 2- [4- (2-クロロ-4-ニトロベンジルオキシ) フェニル] エチルエステル [式 (III) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジル

オキシ基が4-(2-クロロ-4-ニトロベンジルオキシ)基、Zが-(CH₂)₂-、Yがメタンスルホニルオキシ基である化合物] :

2-クロロ-4-ニトロベンジルクロライド [東京化成 (株) 社製] と2-(4-ヒドロキシフェニル) エチルアルコール [東京化成 (株) 社製] から特開昭50-148357に準じる方法により製造された2-[4-(2-クロロ-4-ニトロベンジルオキシ) フェニル] エチルアルコール (3.89 g)、メタンスルホニルクロライド (1.73 g)、トリエチルアミン (1.53 g) と塩化メチレン (40 ml) の混合物を0℃で1時間攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣の固体をベンゼンより再結晶して表題化合物 (3.26 g) を得た。

融点: 125~127℃

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 2.90(3H, s), 3.03(2H, t, J=7Hz), 4.40(2H, t, J=7Hz), 5.22(2H, s), 6.95(2H, d, J=9Hz), 7.20(2H, d, J=9Hz), 7.82(1H, d, J=9Hz), 8.18(1H, dd, J=9, 2Hz), 8.30(1H, d, J=2Hz).

元素分析値 (C₁₆H₁₆ClNO₆Sとして) :

計算値 (%) C, 49.81; H, 4.18; N, 3.63

実測値 (%) C, 50.00; H, 4.20; N, 3.58

参考例9

メタンスルホン酸2-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ) フェニル] エチルエステル [式 (III) において、R¹、R²、R³ 置換ベンジルオキシ基が4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ) 基、Zが-(CH₂)₂-、Yがメタンスルホニルオキシ基である化合物] :

2,4-ジクロロベンジルクロライド [東京化成 (株) 社製] と2-(4-ヒドロキシフェニル) エチルアルコール [東京化成 (株) 社製] から特開昭50-148357に準じる方法により製造された2-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ) フェニル] エチルアルコール (0.15 g)、メタンスルホニルクロライド (0.07 g)、トリエチルアミン (0.08 g) とアセトニトリル (20 ml) の混合物を0℃で30分攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸

エチル-ヘキサンより結晶化させて表題化合物 (0.12 g) を得た。

融点: 58~59°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.87 (3H, s), 3.01 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.39 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.11 (2H, s), 6.93 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

元素分析値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{S}$ として) :

計算値 (%) C, 51.21; H, 4.30; N, 0.00

実測値 (%) C, 51.15; H, 4.39; N, 0.02

参考例 10

2-[4-(4-クロロベンジルオキシ)ベンジルオキシ]エチルクロライド
[式 (III) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が 4-(4-
クロロベンジルオキシ)基、Z が $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ 、Y が塩素原子であ
る化合物] :

4-(4-クロロベンジルオキシ)ベンジルアルコール [European Journal of Medicinal Chemistry-Chimie Therapeutique, 19, 205-214 (1984)] (5.32 g)、エチレンクロロヒドリン (8.61 g)、トルエン (55 ml)、硫酸 (0.57 ml) の混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄後、乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を中圧液体カラムクロマトグラフィー [クロロホルム:ヘキサン=1:1 (V/V)] で精製して表題化合物 (2.53 g) を得た。

融点: 54~56°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.61-3.73 (4H, m), 4.52 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.93 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.36 (4H, s).

元素分析値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_2$ として) :

計算値 (%) C, 61.70; H, 5.19; N, 0.00

実測値 (%) C, 61.79; H, 5.16; N, 0.04

参考例 11

メタンスルホン酸 2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチルエステル [式
(III) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が 4-ベンジルオ

キシ基、Zが $-(CH_2)_2-$ 、Yがメタンスルホニルオキシ基である化合物] :

ベンジルクロライド [東京化成 (株) 社製] と 2-(4-ヒドロキシフェニル) エチルアルコール [東京化成 (株) 社製] から特開昭 50-148357 に準じる方法により製造された 2-(4-ベンジルオキシフェニル) エチルアルコール (1.30 g)、メタンスルホニルクロライド (0.70 g)、トリエチルアミン (0.90 g) と塩化メチレン (15 ml) の混合物を -10°C で 30 分攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を希塩酸、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣の固体をジイソプロピルエーテルで再結晶して表題化合物 (1.52 g) を得た。

融点: $66 \sim 67^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.84 (3H, s), 3.00 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.39 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.07 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.33-7.46 (5H, m).

元素分析値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4 \text{ S}$ として) :

計算値 (%) C, 62.73; H, 5.72; N, 0.00

実測値 (%) C, 62.84; H, 5.86; N, 0.02

参考例 12

メタンスルホン酸 2-[4-(2,3,6-トリクロロベンジルオキシ)フェニル]エチルエステル [式 (III) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が 4-(2,3,6-トリクロロベンジルオキシ)基、Zが $-(CH_2)_2-$ 、Yがメタンスルホニルオキシ基である化合物] :

メタンスルホン酸 2,3,6-トリクロロベンジルエステル [2,3,6-トリクロロベンズアルデヒド [東京化成 (株) 社製] を水素化ホウ素ナトリウムで還元後、メタンスルホニルクロライドと反応させ製造] と 2-(4-ヒドロキシフェニル) エチルアルコール [東京化成 (株) 社製] から特開昭 50-148357 に準じる方法により製造された 2-[4-(2,3,6-トリクロロベンジルオキシ)フェニル]エチルアルコール (2.95 g)、メタンスルホニルクロライド (1.12 g)、トリエチルアミン (1.08 g) と塩化メチレ

ン (20 ml) の混合物を 0℃ で 30 分攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を中圧液体カラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製して油状の表題化合物 (3.03 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.89 (3H, s), 3.03 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.41 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.29 (2H, s), 6.99 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=9\text{Hz}$).

元素分析値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{O}_4\text{S}$ として) :

計算値 (%) C, 46.91; H, 3.69; N, 0.00

実測値 (%) C, 46.68; H, 3.62; N, 0.06

参考例 13

メタンスルホン酸 2- [4- (4-メトキシベンジルオキシ) フェニル] エチルエステル [式 (III) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が 4- (4-メトキシベンジルオキシ) 基、Z が $-(\text{CH}_2)_2-$ 、Y がメタンスルホンルオキシ基である化合物] :

4-メトキシベンジルクロライド [東京化成 (株) 社製] と 2- (4-ヒドロキシフェニル) エチルアルコール [東京化成 (株) 社製] から特開昭 50-148357 に準じる方法により製造された 2- [4- (4-メトキシベンジルオキシ) フェニル] エチルアルコール (0.74 g)、メタンスルホンルクロライド (0.36 g)、トリエチルアミン (0.6 ml) と塩化メチレン (10 ml) の混合物を 0℃ で 30 分攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、希塩酸で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣の固体をジエチルエーテルで洗浄後、酢酸エチルで再結晶して表題化合物 (0.40 g) を得た。

融点: 96~97℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.84 (3H, s), 3.00 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.82 (3H, s), 4.39 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.98 (2H, s), 6.92 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.35 (2H, d, $J=9\text{Hz}$).

元素分析値 ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$ として) :

計算値 (%) C, 60.70; H, 5.99; N, 0.00

実測値 (%) C, 60.83; H, 6.05; N, 0.00

参考例 14

メタンスルホン酸 2-[2-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチル
エステル [式 (III)] において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が 2-
(4-クロロベンジルオキシ)基、Z が $-(CH_2)_2-$ 、Y がメタンスルホ
ニルオキシ基である化合物] :

4-クロロベンジルクロライド [東京化成 (株) 社製] と 2-(2-ヒドロキ
シフェニル) エチルアルコール (アルドリッヒ社製) から特開昭 50-
148357 に準じる方法により製造された 2-[2-(4-クロロベンジルオ
キシ)フェニル]エチルアルコール (3.00 g)、メタンスルホンクロライ
ド (1.43 g)、トリエチルアミン (1.27 g) と塩化メチレン
(33 ml) の混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出
した。有機層を水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を中圧液体カ
ラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製して油状の表題化合物 (3.
70 g) を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.79 (3H, s), 3.11 (2H, t, $J=7Hz$), 4.44 (2H, t, $J=7Hz$), 5.07 (2H,
s), 6.90-6.98 (2H, m), 7.19-7.27 (2H, m), 7.38 (4H, s).

元素分析値 ($C_{16}H_{17}ClO_4S$ として) :

計算値 (%) C, 56.39; H, 5.03; N, 0.00

実測値 (%) C, 56.59; H, 5.02; N, 0.05

参考例 15

メタンスルホン酸 2-[3-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]エチル
エステル [式 (III)] において、 R^1 、 R^2 、 R^3 置換ベンジルオキシ基が 3-
(4-クロロベンジルオキシ)基、Z が $-(CH_2)_2-$ 、Y がメタンスルホ
ニルオキシ基である化合物] :

4-クロロベンジルクロライド [東京化成 (株) 社製] と 2-(3-ヒドロキ
シフェニル) エチルアルコール (アルドリッヒ社製) から特開昭 50-
148357 に準じる方法により製造された 2-[3-(4-クロロベンジルオ
キシ)フェニル]エチルアルコール (2.88 g)、メタンスルホンクロライ

ド (1.51 g)、トリエチルアミン (1.33 g) と塩化メチレン (22 ml) の混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を中圧液体カラムクロマトグラフィー [クロロホルム : メタノール = 20 : 1 (V/V)] で精製して油状の表題化合物 (2.97 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.87 (3H, s), 3.04 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.42 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.04 (2H, s), 6.84-6.88 (3H, m), 7.21-7.29 (1H, m), 7.37 (4H, s).

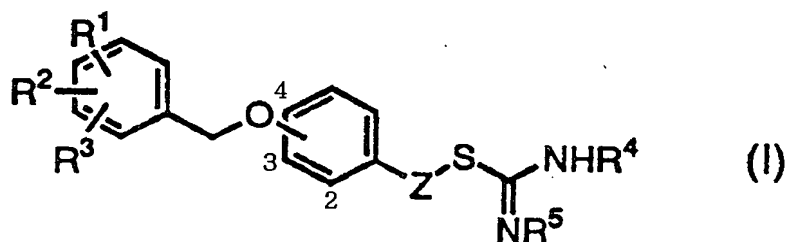
元素分析値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClO}_4$ S として) :

計算値 (%) C, 56.39; H, 5.03; N, 0.00

実測値 (%) C, 56.60; H, 5.01; N, 0.05

請求の範囲

1. 下式 (I)



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基または低級アルコキシ基を表し、 R^4 および R^5 はそれぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基または置換アルキル基を表すか、あるいは R^4 と R^5 は一緒になって $-(CH_2)_n-$ で示される基を表し、 Z は $-(CH_2)_m-$ または $-CH_2O(CH_2)_2-$ で示される基を表す。 n は 2 または 3 を、 m は 1、2 または 3 を表す。)

で示されるイソチオウレア誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

2. 置換ベンジルオキシ基が 4 位であり、 R^1 、 R^2 および R^3 がそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはニトロ基であり、 R^4 および R^5 がともに水素原子であるか、または R^4 と R^5 が一緒になって $-(CH_2)_2-$ で示される基であり、 Z が $-(CH_2)_2-$ または $-CH_2O(CH_2)_2-$ で示される基である請求項 1 に記載のイソチオウレア誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

3. $S-[2-[4-(4\text{-ニトロベンジルオキシ})フェニル]エチル]$ イソチオウレアまたはその薬理学的に許容される塩。

4. $2-[2-[4-(4\text{-クロロベンジルオキシ})フェニル]エチル]$ チオ-4, 5-ジヒドロイミダゾールまたはその薬理学的に許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02491

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07C335/32, C07D233/42, A61K31/155, 31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07C335/32, C07D233/42, A61K31/155, 31/415

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-56744, A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), March 1, 1994 (01. 03. 94) & EP, 558062, A & US, 5378716, A & US, 5536736, A	1 - 4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 26, 1996 (26. 11. 96)

Date of mailing of the international search report

December 3, 1996 (03. 12. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP96/02491

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ¹ C07C335/32, C07D233/42, A61k31/155, 31/415		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ¹ C07C335/32, C07D233/42, A61k31/155, 31/415		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 6-56744, A (小野薬品工業株式会社) 1. 3月. 1994 (01. 0 3. 94) & EP, 558062, A&US, 5378716, A&US, 5536 736, A	1-4
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
26. 11. 96	03.12.96	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員)	4 H 7106
	佐藤 修 電話番号 03-3581-1101 内線 3445	印